

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Patentschrift

(10) DE 43 01 783 C1

(51) Int. Cl. 5:

A 61 L 15/44

A 61 K 9/70

A 61 K 31/55

A 61 L 15/58

A 61 M 37/00

- (21) Aktenzeichen: P 43 01 783.5-45
(22) Anmeldetag: 23. 1. 93
(43) Offenlegungstag: —
(45) Veröffentlichungstag der Patenterteilung: 3. 2. 94

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(73) Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,
56567 Neuwied, DE

(74) Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389
Wesseling

(72) Erfinder:

Hille, Thomas, Dr., 5450 Neuwied, DE; Deurer,
Lothar, 5400 Koblenz, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 40 10 079 A1

(54) Transdermales therapeutisches System mit Galanthamin als wirksamem Bestandteil

(55) Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Galanthamin an die Haut mit einer wirkstoffdurchlässigen Rückschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht, wobei die Reservoirschicht 40-80 Gew.-% Polymermaterial, ausgewählt aus der Gruppe der Polyacrylate, 0,1-30 Gew.-% Weichmacher und 0,1-30 Gew.-% Galanthaminbase oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze umfaßt.

DE 43 01 783 C1

BEST AVAILABLE COPY

DE 43 01 783 C1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als aktiven Bestandteil Galanthamin (4 a, 5, 9, 10, 11, 12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6 H-benzofuro (3 a, 3, 2-ef) (2) benazepin-6-ol) enthält.

5 Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Galanthamin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffen. Es steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin und dem Neostigmin nahe, besitzt jedoch auch spezifische Eigenschaften. Galanthamin hat eine 3- bis 6mal größere therapeutische Breite, weil es nicht so toxisch wie Physostigmin oder Neostigmin ist.

Dieser Vorteil wiegt seine dosisbesogenen etwas geringere Cholinesterasehemmwirkung auf.

10 Hauptanwendungsgebiete des Galanthamins sind die Behandlung des Engwinkelglaukoms und der Einsatz als Antidot nach Curare-Applikationen. Versuchsweise wird Galanthamin bei der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt.

In jüngster Zeit wurde Galanthamin zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingesetzt (Opitz, K. DE 40 10 079).

15 Sowohl die Therapie der Alzheimerschen Krankheit als auch der Alkoholabhängigkeit erfordern langwirksame und den besonderen Umständen beider Krankheiten Rechnung tragende Arzneiformen. Schwierige Therapieschemata oder Dauerinfusionen kommen aus naheliegenden Gründen nicht in Frage.

Vielmehr ist ein TTS die Arzneiform der Wahl; dennoch ist es bis heute nicht gelungen, Galanthamin transdermal in der erforderlichen Menge zur Resorption zu bringen.

20 Aufgrund der Erfindung ist daher die Bereitstellung von Galanthamin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Form eines transdermalen therapeutischen Systems, das Galanthamin oder dessen pharmazeutisch verträgliches Salz über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden kontrolliert abgibt und gewährleistet, daß das Galanthamin sich während der Lagerung des vorgefertigten transdermalen therapeutischen Systems nicht merklich zersetzt und sicherstellt, daß das Galanthamin im geforderten Ausmaß *in vivo* durch

25 menschliche Haut penetriert.

Diese Aufgabe wird mit der Erfindung in überraschender Weise gelöst durch ein transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1.

Diese Lösung ist umso erstaunlicher, als Galanthamin strukturell den Opiaten sehr ähnlich ist. Opiate gelten als Substanzklasse, die die menschliche Haut nur unzureichend zu durchdringen vermögen.

30 Ohne den Rahmen der Erfindung einzuschränken, sollen unter pharmazeutisch verträglichen Salzen des Galanthamins vorzugsweise dessen Hydrobromid und Hydrochlorid verstanden werden.

Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind entsprechend den Merkmalen der Unteransprüche vorgesehen.

35 Die wirkstoffundurchlässige Rücksicht kann aus flexilem oder nicht flexilem Material bestehen. Substanzen, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, sind Polymerfolien oder Metallfolien, wie Aluminiumfolie, die allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, angewandt werden.

Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit durch sie nicht hindurchtreten können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie.

40 Die Reservoirschicht besteht aus einer Polymermatrix und dem Wirkstoff, wobei die Polymermatrix den Zusammenhalt des Systems gewährleistet. Sie besteht aus einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymers richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Galanthamins. Beispielhafte Polymere sind Kautschuk, kautschukähnliche, synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polyurethane und Silikone. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden können und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche, die aus Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen, Silikonen, Polymeren auf Acrylat- und/oder Methacrylat bestehen.

Von den Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen werden ganz besonders lineare Styrol-Iso-pren- oder Styrol-Butadien-Blockcopolymeren eingesetzt.

50 Als Polymere auf Acrylat-Basis werden selbstvernetzende Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Arcylsäure mit bzw. nicht selbstvernetzende Acrylatcopolymeren ohne Titanchloridester bevorzugt.

Als Polymere, die dem Grundpolymer zugesetzt werden, kommen Polymethacrylate und Polyvinyle in Frage.

Als Methacrylate werden Copolymeren auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylaten und neutralen Methacrylsäureestern bevorzugt.

55 Als Polyvinyle werden vorzugsweise Polyvinylpyrrolidone und Polyvinylalkohole eingesetzt.

Die Wahl des Weichmachers richtet sich nach dem Polymer. Besonders geeignet sind höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Oleylalkohol und 2-Octyldodecanol, Ester von Carbonsäuren, wobei die Alkoholkomponente auch ein polyethoxylierter Alkohol sein kann, Diester von Dicarbonsäuren, z. B. Di-n-butyladipat sowie Triglyceride, insbesondere mittelketige Triglyceride der Capryl/Caprinsäuren des Kokosöls. Weitere Beispiele für einen geeigneten Weichmacher sind mehrwertige Alkohole, z. B. Glycerin und Propandiol-(1, 2) u. a., die auch durch Polyethylenglykole vererhert sein können.

60 Als Penetrationsförderer kommen alle Carbonsäuren in Frage, die physiologisch unbedenklich sind. Besonders geeignet sind Octansäure, Lävulinsäure, Undecensäure, Ölsäure sowie Stearinsäure und ihre Isomeren.

65 Die Art der üblichen Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer ab: Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in beispielsweise Klebrigmacher, Stabilisatoren, Trägerstoffe und Füllstoffe. Die hierfür in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Die Reservoirschicht besitzt eine solche Eigenklebrigkeit, daß ein dauernder Kontakt zur Haut sichergestellt ist.

Die auflösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, besteht beispielsweise aus denselben Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden, vorausgesetzt, daß sie ablösbar gemacht werden, wie z. B. durch eine Siliconbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z. B. Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u. ä. Wird das erfahrungsgemäße Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in therapierechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

Das erfahrungsgemäße transdermale therapeutische System wird hergestellt, indem der Wirkstoff zusammen mit den Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht gegebenenfalls in Lösung homogen vermischt und auf die wirkstoffundurchlässige Rückschicht aufgestrichen wird, worauf gegebenenfalls das Lösemittel oder die Lösemittel entfernt wird/werden. Anschließend wird die Klebeschicht mit einer entsprechenden Schutzschicht versehen.

Auch der umgekehrte Weg, daß die Kleberlösung auf die Schutzschicht aufgestrichen wird, ist grundsätzlich möglich. Man entfernt auch in diesem Fall die Lösungsmittel und deckt dann anschließend mit der Rückschicht ab.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1

Je 10,0 g Octansäure und 10,0 g Isopropylmyristat werden unter Röhren gemischt. Anschließend werden 10,0 g Galanthamin eingetragen; man röhrt bis zum vollständigen Auflösen des Feststoffs (ca. 30 min, visuelle Kontrolle). Danach werden unter Röhren 130,0 g eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure 46%ig in einem Lösungsmittelgemisch (Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylacetone 37 : 26 : 26 : 4 : 1) zugegeben; es wird homogenisiert. Danach werden unter Röhren noch zusätzlich 10 g eines Methacrylatcopolymeren auf Basis von Dimethylaminomethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern eingestreut und 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Verdunstungsverlust wird ausgeglichen.

Es resultieren 150 g 52,8%ige (G/G) wirkstoffhaltige Kleberlösung, die mit einem 350 µm Rakel auf eine aluminisierte und silikonisierte Polyethylenfolie gestrichen wird. Nachdem die Lösungsmittel durch 30minütiges Trocknen bis 60°C entfernt wurden, deckt man den Kleberfilm mit einer Polyesterfolie 15 µm ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine Fläche von 16 cm² aus und entfernt die Ränder durch Abgittern. Die Freisetzung dieses und der anderen Rezepturbeispiele sind in der Tabelle angegeben; dort sind sowohl die kontrollierte Freisetzung in eine physiologische Kochsalzlösung als auch durch exzidierte Nagetierhaut aufgeführt.

Alle weiteren Beispiele werden nach dem unter Beispiel 1 angegebenen Schema angefertigt. Zunächst werden immer die flüssigen Bestandteile gemischt, dann die Galanthaminbase eingestreut. Nach deren Auflösung wird die Kleberlösung zugefügt. In der folgenden Tabelle sind die Rezepturbestandteile nach Trocknen aufgeführt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Beispiel	Galenhamin	Polyacrylat	Polymethacrylat	Weichmacher	Penetrationsförderer	Liberation [mg/16 cm ² x 24 h]	Penetration [mg/l cm ² x 24 h]
1	10%	soeurs PA	60%	10%	Isopropylmyristat 10%	Oktansäure 10%	20,3 1,0
2	10%	soeurs PA	55%	15%	Isopropylmyristat 10%	Oktansäure 10%	20,3 1,0
3	10%	soeurs PA	55%	10%	Isopropylmyristat 15%	Oktansäure 10%	20,4 0,95
4	10%	neutrals PA	59%	15%	Oleyalkohol 5%	Oktansäure 10% Dexpanthenol 1%	20,6 1,05
5	10%	neutrals PA	59%	15%	Isopropylmyristat 10%	Oktansäure 10% Dexpanthenol 1%	20,5 1,05
6	10%	neutrals PA	59%	15%	Oleyalkohol 5%	Oktansäure 10% Dexpanthenol 1%	18 0,95

BEST AVAILABLE COPY

Beispiel	Galanthamin	Polyacrylat	Polymethacrylat	Weichmacher	Penetrationsförderer	Liberation [mg/(16 cm ² x 24 h)]	Penetration [mg/cm ² x 24 h]
7	wic 6	wic 6	wic 6	wic 6	Ölsäure 10% Dexpanthenol 1%	18,5	1,05
8	wic 6	wic 6	wic 6	wic 6	Isostearinsäuren 10% Dexpanthenol 1%	18	1,05
9	wic 6	wic 6	wic 6	wic 6	Lävulinsäure 10% Dexpanthenol 1%	11	0,3
10	wic 6	wic 6	wic 6	wic 6	Undecensäure 10% Dexpanthenol 1%	18	1,0
11	wic 6	neutrales PA 69%	wic 6	wic 6	Dexpanthenol 1%	18	0,7

BEST AVAILABLE COPY

Tab. 1

Galanthamin-Freisetzung aus verschiedenen Galanthamin-TTS
Die Beispiele 6-0 und 10-11 belegen, daß Galanthamin in vitro
in ausreichender Menge durch Mäusehaut penetriert.

Durch Zusatz von Octen-, Undecen-, Öl- und Isostearinsäure läßt sich
die Penetrationsrate um das ca. 1,5 fache steigern.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Die in vitro-Freisetzung wurde in einem Schüttelwasserbad bei 37°C bestimmt. Das Akzeptormedium waren 100 ml physiologische Kochsalzlösung, die nach 2, 4 und 8 Stunden komplett gewechselt wurden. Die Konzentration wurde nach 2, 4 und 8 und 24 Stunden per HPLC bestimmt. Die Penetration an der Mäusehaut wurde an Franz'schen Diffusionszellen gemessen.

5

In der Tabelle bedeuten

saures Polyacrylat (PA):

Acrylatcopolymeres aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit Säurezahl 40

10

neutrales PA:

Acrylatcopolymeres aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit Säurezahl um 1.

Polymethacrylat:

Copolymeres mit basischem Charakter auf Basis von Dimethylaminomethacrylat und neutralen Methacrylsäure-estern (KOH-Zahl 180).

Patentansprüche

- 20 1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Galanthamin an die Haut mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirschicht 40–80 Gew.-% Polymermaterial, ausgewählt aus der Gruppe der Polyacrylate, 0,1–30 Gew.-% Weichmacher und 0,1–30 Gew.-% Galanthaminbase oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze umfaßt.
- 25 2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die haftklebende Reservoirschicht 0,1–30 Gew.-% Penetrationsförderer enthält.
- 30 3. TTS nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Penetrationsförderer eine Carbonsäure ist.
4. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermaterial, ausgewählt aus der Gruppe der Polyacrylate, ein Polymerisationsprodukt aus Acrylsäure und ihren Estern oder Methacrylsäure und ihren Estern ist.
5. TTS nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester der Acrylsäure als alkoholische Bestandteile geradkettige oder verzweigte Alkohole mit 4–10 Kohlenstoffen umfassen.
6. TTS nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester der Acrylsäure als alkoholische Bestandteile Alkohole mit 2–4 Kohlenstoffen umfassen.
- 35 7. TTS nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester der Methacrylsäure als alkoholische Bestandteile Aminoalkohole umfassen.
8. TTS nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermaterial selbstvernetzende oder nicht selbstvernetzende Acrylatcopolymeren umfaßt.
9. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das System mit einer wiederablösbar Schutzschicht versehen sein kann.

45

50

55

60

65

BEST AVAILABLE COPY